



Os novos desafios da anticoagulação oral em pacientes com FA

Artigo de revisão bibliográfica

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
6º ANO PROFISSIONALIZANTE

Autora: Marta Monteiro da Silva Carvalho

Orientador: Dr. Severo Torres

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar

Centro Hospitalar do Porto

2011/2012

Os novos desafios da anticoagulação oral em pacientes com FA

Artigo de revisão bibliográfica

O presente artigo de revisão foi redigido segundo as normas do

Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de 1990

Índice

Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract	7
Introdução	8
Novos anticoagulantes orais	12
Inibidores directos da trombina (IDT)	12
o Dabigatrano:.....	13
Inibidores directos do factor Xa (IDXa)	14
o Rivaroxabano:	14
o Apixabano:	15
Eficácia dos novos antcoagulantes orais	17
Conclusão	27
Bibliografia.....	29

Agradecimentos

A todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização do presente trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Severo Torres, por se mostrar sempre disponível para qualquer ajuda ou esclarecimento, bem como pelos seus sábios conselhos.

À minha família, pelo apoio incondicional, não só nesta etapa final, mas ao longo de todo o meu percurso académico.

Ao meu namorado, pela paciência nos momentos de maior ansiedade e por todas as vezes que teve de “rever” o trabalho em questão.

A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

Introdução: A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia crónica mais prevalente na população. O seu prognóstico é marcado, sobretudo, pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada. A FA é conhecida por ser um factor de risco independente para a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e embolismos sistémicos. A anticoagulação oral (ACO) com antagonistas da vitamina K (AVK) é eficaz na prevenção da ocorrência de AVC nos pacientes com FA não-valvular, mas o seu estreito intervalo terapêutico e a necessidade de monitorização regular do seu efeito anticoagulante diminuem a sua eficácia e segurança, evidenciando a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Os novos anticoagulantes orais são inibidores directos da trombina ou do factor Xa e são de utilização mais fácil, dispensando monitorização laboratorial.

Desenvolvimento: O inibidor directo da trombina, dabigatrano, e os inibidores directos do factor Xa, rivaroxabano e apixabano, foram recentemente investigados em ensaios clínicos de fase III com o objectivo de provar se realmente preenchem as expectativas de um anticoagulante ideal, no que diz respeito a um perfil de eficácia/segurança mais favorável, sem a necessidade de controlo da coagulação, melhorando, desta forma, a qualidade de vida. Estes fármacos mostraram ser, pelo menos, tão eficazes quanto a varfarina, mas mais seguros, particularmente em relação ao risco de hemorragia intracraniana, complicação que é responsável por 90% das mortes atribuíveis à varfarina. Estes resultados permitem antever o potencial para aumentar a proporção de doentes com FA adequadamente anticoagulados, o que representará um avanço significativo na prevenção do AVC atribuível à FA.

Conclusão: Não restam dúvidas que os novos ACO irão substituir os tradicionais AVK num número significativo de pacientes com FA, tendo em conta o seu perfil de eficácia e de segurança. No entanto, ainda existem muitas questões da vida real por responder e alguns aspectos da prática clínica (ex, segurança do tratamento a longo-prazo, ausência de antídoto, custo-eficácia na

realidade, aplicabilidade em doentes com FA associada a doença valvular,) que permanecem por resolver.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrilhação auricular; Acidente vascular cerebral; Anticoagulantes orais; Antagonistas da vitamina K; varfarina; Inibidores directos da trombina; Inibidores directos do factor Xa.

Abstract

Introduction: Atrial Fibrillation (AF) is the most prevalent chronic arrhythmia in the general population. The prognosis of AF is mainly marked by the associated thromboembolic phenomena. AF is known to be a substantial independent risk factor for ischemic stroke and systemic embolism. Oral anticoagulation with vitamin K antagonists (VKA) is effective for the prevention of ischemic stroke in nonvalvular AF however; a narrow therapeutic range and the need for regular monitoring of its anticoagulatory effect impairs effectiveness and safety of VKA, causing the need for alternative anticoagulant drugs. The new oral anticoagulants (direct thrombin or factor Xa inhibitors) are easier to manage, and don't require laboratorial monitoring.

Development: The direct thrombin inhibitor dabigatran and the direct factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban have recently been studied in phase III clinical trials to prove whether they fulfill the high expectancy of an ideal anticoagulant regarding a more favorable efficacy/safety profile and the needlessness for coagulation controls, thereby improving the quality of life. They have shown to be, at least, as effective as warfarine, but safer, particularly regarding intracranial bleeding, a complication that is responsible for 90% of warfarin-attributable deaths. These results show a potential to increase a significant advance in the prevention of stroke attributable to AF.

Conclusion: There is no doubt that the new anticoagulants will replace the old vitamin K antagonist in a significant number of patients with atrial fibrillation based on their efficacy and safety profile. However, not all questions in real-life situations are answered at the moment and some practical issues (e.g. safety of long-term therapy, absence of antidote, cost-effectiveness in real life, applicability in AF associated with valvular disease) still need to be resolved in the management of AF patients.

KEYWORDS: Atrial fibrillation; Stroke; Oral anticoagulation; Vitamin K antagonists; Warfarine; Direct inhibitors of thrombin; Factor Xa inhibitors.

Introdução

A Fibrilhação Auricular (FA) é uma disfunção crónica da contractilidade auricular que promove a estase sanguínea ao nível das cavidades auriculares, favorecendo a formação trombótica, particularmente ao nível do apêndice auricular esquerdo, aumentando o risco de ocorrência de tromboembolismo.^[1] É considerada a arritmia cardíaca mais comum, com uma prevalência média de 5,5%, que, com a progressão da idade, pode atingir valores de 17,8%, sobretudo em indivíduos com mais de 85 anos.^[1, 2] Afecta cerca de 6 milhões de europeus e estima-se que o número de casos aumente drasticamente nos próximos 50 anos, devido ao progressivo envelhecimento populacional.^[3] Os homens parecem ser mais afectados do que as mulheres.^[3] O estudo FAMA estimou que a prevalência de FA na população portuguesa com idade ≥ 40 anos é de 2,5%.^[4, 5] A prevalência aumenta com a idade, pelo que metade dos doentes com FA tem ≥ 77 anos. Para além do envelhecimento da população, o aumento da prevalência das doenças cardíacas crónicas (a FA está frequentemente associada a cardiopatia estrutural) e o maior uso da monitorização electrocardiográfica fazem antever um crescimento da incidência e da prevalência da FA. Dados do estudo Framingham mostram que uma em cada quatro pessoas vivas aos 40 anos desenvolverá FA ao longo da sua vida.^[6] Num registo europeu, o custo anual médio da FA variava entre 1.010 euros a 3.225 euros por doente no ano de 2006, o que permite estimar que a FA venha a representar uma importante causa de despesas com a saúde.^[7]

A FA é um factor de risco *major* para acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e embolizações sistémicas. Esta arritmia é responsável, isoladamente, por um aumento de cerca de cinco vezes do risco de AVC isquémico, e é responsável, pelo menos, por 20% de todos os AVCs.^[8-10] Os AVCs relacionados com a FA têm uma taxa de recorrência elevada e uma pior sobrevida, com uma taxa de mortalidade aos 30 dias de cerca de 24%, na ausência de tratamento.^[11, 12] De acordo com o estudo de Framingham, a FA não se relaciona apenas com um risco aumentado de ocorrência de AVC, como também com um aumento da mortalidade associada a este evento, já

que a taxa de mortalidade dos AVCs associados a FA é quase o dobro da taxa associada a AVCs sem relação com FA; também os défices funcionais após um AVC FA-dependente tendem a ser mais severos.^[13, 14]

Assim, um dos principais objectivos do tratamento crónico da FA é prevenir o tromboembolismo e reduzir o risco de AVC. As guidelines da ACC/AHA/ESC mais recentes recomendam uma estratégia preventiva baseada no risco de AVC.^[15]

Risk stratification	Therapy
High risk of stroke Prior thrombo-embolism (stroke, TIA, systemic embolism) Rheumatic mitral stenosis More than one of: age ≥ 75 years, hypertension, heart failure, impaired LV systolic function, or diabetes mellitus	Oral VKA
Moderate risk of stroke Only one of: age ≥ 75 years, hypertension, heart failure, impaired LV systolic function, or diabetes mellitus	Oral VKA or ASA
Low risk of stroke 'Lone' AF (no other risk factors)	ASA

Quadro 1: Guidelines para abordagem dos pacientes com FA : estratificação do risco e tratamento anti-coagulante.^[1] Turpie, A. G. G.

Factores de risco *major* para ocorrência de AVC no contexto de FA incluem idade maior que 75 anos, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) e tabaco.^[16, 17] Os pacientes com um AVC ou AIT (acidente isquémico transitório) prévio e FA, encaram um maior risco de novo AVC, cerca de duas vezes mais do que os pacientes com FA sem história de AVC/AIT prévio. Todos estes factores foram incorporados em instrumentos de estratificação de risco, como o score de CHADS₂, comumente usado para este propósito. (C= congestive heart failure; H= history of hypertension; A= age ≥ 75 ; D= diabetes; S= prior stroke or TIA). A história de AVC/AIT prévio é pontuada em 2 valores, e as restantes variáveis em 1 valor. Um score CHADS₂ de 2 é, geralmente aceite como o nível a partir do qual se deve iniciar tratamento com anticoagulantes.

Factores de risco menos relevantes incluem sexo feminino e a presença de doença arterial coronária ou doença vascular periférica.^[18] Estes factores são considerados no sistema de pontuação CHA₂DS₂VASc (*congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, previous stroke/transient ischaemic attack, vascular disease, age 65-74 years, sex category*)^[19] Factores de risco adicionais incluem achados ecocardiográficos de placas aórticas complexas ou anomalias funcionais na aurícula esquerda, como a presença de trombos, diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo e contraste espontâneo.^[20]

O tratamento mais efectivo na prevenção de AVCs e eventos isquémicos em pacientes com FA é a utilização de antagonistas da vitamina K, e o seu uso é, ainda, mais benéfico que a utilização de agentes anti-plaquetários;^[21, 22] verifica-se uma redução no risco de AVC de 64% aquando da utilização dos antagonistas da vitamina K, comparado com uma redução de 22% com a anti-agregação plaquetária dupla e uma redução pouco significativa de 19% com o uso de aspirina isolado.^[21] O uso da aspirina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA é, assim, limitado a indivíduos em que o tratamento com antagonistas da vitamina K é incompatível, ou em pacientes de baixo-risco; no entanto, este agente confere apenas protecção moderada.^[15]

Os primeiros antagonistas da vitamina K foram introduzidos no mercado há cerca de 60 anos atrás e, até muito recentemente, eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis e recomendados como terapêutica “*gold-standard*” segundo as mais variadas guidelines.^[23] A varfarina, o antagonista da vitamina K mais comumente utilizado, diminui o risco de AVC em aproximadamente 60% dos pacientes com FA não-valvular.^[21] Este grupo de fármacos exerce a sua acção anticoagulante ao evitar a g-carboxilação dos factores de coagulação dependentes da vitamina K – protrombina, factores VII, IX e X.^[15]

Porém, apesar dos benefícios da utilização da varfarina como anticoagulante, existem múltiplas limitações no tratamento com este agente. A terapêutica com varfarina exige medições regulares do rácio normalizado

internacional (RNI), uma vez que o valor deste deve ser da ordem de 2.0-3.0 para que a varfarina exerça o seu efeito preventivo.^[24]

Resultados de vários ensaios clínicos revelam que os pacientes com FA alcançam o valor terapêutico de RNI apenas durante 60% do tempo de tratamento.^[25] Devido a variadas interações farmacológicas e alimentares e variações diárias e inter-pessoais na dose-resposta, são necessárias monitorizações laboratoriais frequentes, bem como ajustes de dose regulares. É também importante realçar o facto de que o tratamento com varfarina aumenta de forma significativa o risco de hemorragia; cerca de 2% dos pacientes por ano experimentam eventos hemorrágicos *major*.^[26] O risco hemorrágico é particularmente importante em pacientes com FA após síndromes coronárias agudas (SCA) e/ou intervenções percutâneas com necessidade de terapêutica anticoagulante tripla.

Em virtude das limitações associadas ao tratamento com varfarina, várias investigações têm sido feitas para produzir novos anticoagulantes orais especificamente dirigidos a componentes-alvo da cascata de coagulação.

Na última década, desenvolveram-se vários novos anticoagulantes orais: os inibidores directos da trombina (dabigatrano etexilato) e inibidores do factor X activado (factor Xa) (rivaroxabano, apixabano, endoxabano, betrixabano e eribaxabano).^[1, 27] Estes agentes têm um baixo potencial de interações medicamentosas e farmacológicas e um efeito anticoagulante previsível, o que permite a utilização de doses fixas, sem necessidade de monitorização regular. O seu curto tempo de semi-vida facilita a prevenção de sobredosagens e eventos hemorrágicos, mas requer uma grande adesão ao tratamento por parte do paciente, para assegurar níveis de anti-coagulação adequados.

O ximelagatrano foi o primeiro inibidor da trombina, administrado *per os*, a ser comercializado; no entanto, foi retirado do mercado em 2006 devido a efeitos laterais relacionados com a sua toxicidade hepática severa. Os únicos novos anticoagulantes orais que completaram a fase III de ensaios clínicos randomizados controlados na prevenção de eventos tromboembólicos em

pacientes com FA foram o dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, e é sobre este três fármacos que a presente revisão se irá focar.

Novos anticoagulantes orais

Inibidores directos da trombina (IDT)

Os inibidores directos da trombina actuam na enzima final da via comum da cascata de coagulação (trombina), que cataliza a conversão do fibrinogénio em fibrina, levando à formação do trombo. ^[28, 29] (Figura 1).

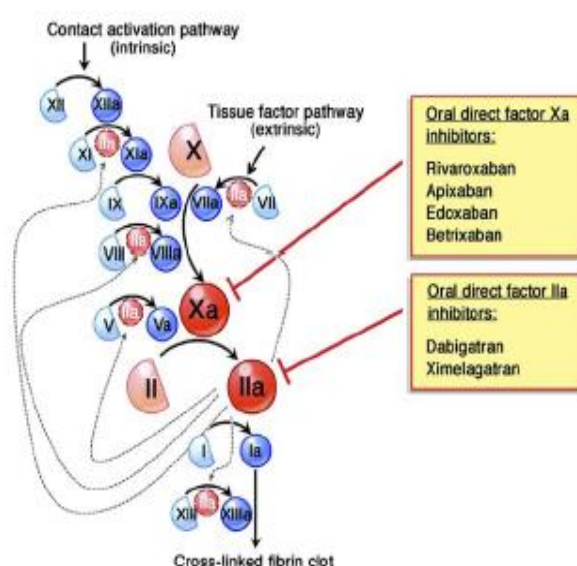


Figura 1: Cascata da coagulação
[Stephan H. Schirmer et al; (2010)]

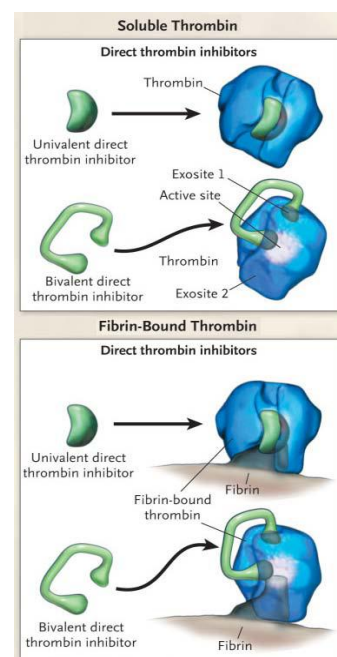


Figura 2: Mecanismo de acção dos IDT bivalentes e univalentes
[Nisio e tal; (2005)]

Os IDT bloqueiam a acção da trombina através da ligação directa ao seu domínio activo/catalítico. Estes fármacos podem ser bivalentes (ligação simultânea ao exosítio-1 e ao domínio catalítico) ou univalentes (ligação exclusiva ao domínio activo- como acontece com o dabigatrano)^[30] (Figura 2). Estes anticoagulantes, além de inibirem a trombina livre, conseguem exercer também a sua acção inibitória na trombina ligada à fibrina, o que pode, em parte, explicar a sua maior eficiência face às heparinas.^[31-33] Para além disso,

esta classe de fármacos induz uma resposta anticoagulante mais consistente do que os AVK, e a sua actividade é independente da antitrombina (AT), o que não acontece com as heparinas. Verifica-se também que, contrariamente aos AVK e às heparinas, os IDT têm uma ligação mínima às proteínas plasmáticas e a elementos celulares, o que torna a resposta anticoagulante mais previsível e consistente.^[32-34]

Os IDT têm também um efeito antiplaquetário, uma vez que reduzem a activação das plaquetas mediada pela trombina.^[32, 35]

Outra vantagem importante dos IDT relativamente às heparinas é que estes fármacos não interagem com o factor 4 plaquetário (PF4).^[33]

- **Dabigatrano:** este fármaco é administrado oralmente na forma de um pró-fármaco (dabigatrano etexilato), que é rapidamente absorvido e convertido no seu metabolito activo por esterases plasmáticas (primárias) e hepáticas (secundárias)^[36, 37] Após a sua administração, apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 6,5%, que não é influenciada pela ingestão alimentar.^[38] No entanto, a presença de um microambiente ácido potencia a sua absorção. A sua concentração plasmática máxima é alcançada às 0.5 – 2h, e o $T_{1/2}$ é de 8h para dose única e de 12-14h para doses múltiplas.^[38] O dabigatrano não é metabolizado pelas isoenzimas do citocromo p450 (CYP450), o que faz com que a sua metabolização não seja afectada por estados de diminuição ligeira a moderada da função hepática.^[39] A sua excreção é praticamente renal (80%), sendo a restante biliar (20%), estando, portanto, contra-indicado nos doentes com comprometimento severo da função renal, tal como acontece na insuficiência renal crónica.^[38, 40] Tem uma resposta anticoagulante previsível, sem necessidade de monitorização rigorosa do seu efeito terapêutico, com início e fim de acção rápidos, e sem interacções clinicamente importantes conhecidas com outros fármacos. O dabigatrano etexilato é um substrato com moderada afinidade para a glicoproteína-P (P-gp), e as interacções fármaco-fármaco descritas

resultam desta afinidade. Uma interacção importante ocorre aquando da administração de verapamil, em que se verifica uma potenciação do efeito do dabigatrano; no entanto, este facto só é válido se o dabigatrano estiver presente no tracto gastrointestinal aquando da administração do verapamil. ^[38] A administração concomitante destes dois fármacos requer uma redução na dose do anticoagulante. Não é necessário qualquer ajuste de dose para a co-administração de quinidina ou digoxina. ^[38] A administração concomitante de amiodarona diminui a absorção ao nível do tracto gastrointestinal de dabigatrano, assim como aumenta a sua excreção renal, pelo que é necessário um ajuste de dose quando estes dois fármacos são administrados em simultâneo. ^[38]

Inibidores directos do factor Xa (IDXa)

O factor Xa é um factor de coagulação chave na cascata da coagulação. Este factor integra o complexo protrombinase, que permite a conversão de pró-trombina em trombina. Esta reacção, na presença do factor XIII, conduz à produção de fibrina estável.

Os inibidores do factor Xa podem ser directos ou indirectos. Estes últimos exercem a sua acção por ligação à AT, inibindo, desta forma, a catalização do factor Xa. Neste grupo de fármacos incluem-se o fondaparinux e o idraparinux.

Os IDXa são pequenas moléculas sintéticas que se ligam selectiva, directa, reversível e competitivamente ao local activo do factor Xa, tanto na sua forma livre como na complexada com o FVa ou na forma ligada às plaquetas, bloqueando a sua acção com os seus substratos, sem interferir com a AT. ^[41-43]

- **Rivaroxabano:** a biodisponibilidade do rivaroxabano após administração oral é dose-dependente, variando entre 80-100% para doses de 10mg e cerca de 66% para doses de 20 mg. ^[1] Os alimentos aumentam a absorção deste fármaco, pelo que é recomendado que a sua administração seja efectuada durante as

refeições.^[44] A sua concentração plasmática máxima é alcançada entre as 2-4 h, e o seu $T_{1/2}$ varia entre 5-9h em jovens adultos saudáveis e 11-13h em idosos.^[1] Atendendo à sua insolubilidade em água, este fármaco tem uma grande afinidade para as proteínas plasmáticas, pelo que não é dializável.^[45] Cerca de dois terços do fármaco são transformados em metabolitos inactivos através de diferentes isoenzimas do CYP450 (CYP3A4 e CYP2J2) e através de um mecanismo independente do CYP.^[45] Estudos *in vitro* demonstraram que o rivaroxabano também é um substrato da P-gp. A eliminação dá-se por duas vias principais: renal (inalterado ou após metabolização hepática, principalmente via CYP3A4 e CYP2J2) e biliar/fecal (após metabolização, correspondendo apenas a 28% da excreção).^[46] Desta forma, o rivaroxabano deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal ou hepática, moderada ou severa.^[1] O rivaroxabano pode ser administrado em doses fixas e não necessita de monitorização, porque tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica são previsíveis e independentes de características como idade, peso e género, sem interações clinicamente relevantes com outros fármacos, como o naproxeno^[47], o ácido acetilsalicílico^[48], o clopidogrel^[49] ou a digoxina.^[50] No entanto, deve-se ter em atenção a co-administração de inibidores da P-gp e da isoenzima CYP3A4, uma vez que estes podem aumentar ou diminuir, respectivamente, as concentrações plasmáticas deste anticoagulante.^[1]

- **Apixabano:** o apixabano é um IDXa potente, altamente selectivo e reversível, que após administração oral apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 50%, em indivíduos saudáveis.^[41] A sua concentração máxima é atingida em cerca de 3h (1-4h em alguns estudos)^[51] e permanece num estado estacionário durante cerca de 3 dias. O valor desta concentração máxima não é

afectado pelos alimentos.^[52, 53] Possui um $T_{1/2}$ de 9-14h em adultos saudáveis (12,7h em média). Apresenta um volume de distribuição reduzido (cerca de 21L), resultado de uma ligação às proteínas plasmáticas elevada (aproximadamente 87%).^[54-56] A *clearance* do fármaco depende do metabolismo do mesmo pelas isoenzimas do CYP450, bem como da sua excreção a nível intestinal (50%), renal (25%) e biliar.^[43] O apixabano, tal como o rivaroxabano, é um substrato da P-gp.^[1] A utilização deste anticoagulante não necessita de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática ligeira a moderada; no entanto, por falta de evidência clínica, não é recomendável a sua utilização em pacientes com uma *clearance* de creatinina inferior a 15mL/min, pacientes a realizar tratamentos dialíticos ou aqueles com diminuição severa da função hepática.^[57] Este anticoagulante não requer monitorização do seu efeito terapêutico. Os níveis de anti-factor Xa podem ser utilizados para verificar a adesão ao tratamento por parte do paciente, em casos de suspeita de *overdose* ou em procedimentos de emergência.^[58] Relativamente às interações fármaco-fármaco, é de salientar que a concentração do apixabano pode estar aumentada após a co-administração de inibidores potentes da CYP3A4 e P-gp, pelo que estes estão contra-indicados aquando da utilização deste anticoagulante, e pode estar diminuída quando são administrados concomitantemente indutores da CYP3A4 e P-gp, pelo que a sua utilização deve ser cautelosa.^[1]

Eficácia dos novos antcoagulantes orais

A eficácia dos novos anticoagulantes orais foi testada em diversos ensaios clínicos, com o intuito de demonstrar a sua não-inferioridade e, possivelmente, a sua superioridade em relação à varfarina, no que diz respeito à prevenção da ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com FA não-valvular.

O “*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*” – RELY (Connolly S. et al; 2009)^[59] consistiu num ensaio clínico randomizado fase III, conduzido para comparar duas doses fixas do fármaco dabigatrano com a varfarina, em pacientes com FA não-valvular documentada e com um risco elevado de ocorrência de AVC. Os participantes do estudo (18113 pacientes) foram randomizados para receber, de uma forma duplamente-cega, doses fixas do inibidor do factor IIa – 110 mg ou 150 mg, duas vezes ao dia (bid) - ou, de uma forma não-cega, doses ajustadas de varfarina para alcançar um RNI-alvo de 2.0-3.0. A idade média dos participantes era 71 anos e a média do score CHADS₂ no conjunto de participantes foi de 2.1. Verificou-se que, no grupo da varfarina, a percentagem média durante o período de estudo em que o valor do RNI se encontrava dentro do valor terapêutico foi de 64%.^[59]

O *outcome* primário do estudo em causa era a ocorrência de AVC ou de embolismo sistémico, e verificou-se que este ocorreu em 182 pacientes do grupo do dabigatrano 110 mg (1.53% por ano), em 134 pacientes do grupo do dabigatrano 150mg (1.11% por ano) e em 199 pacientes do grupo da varfarina (1.69% por ano).^[59] Deste modo, ambas as doses de dabigatrano (110mg e 150mg) foram não-inferiores à varfarina (Risco relativo (RR) 0.91; $p < 0.001$ para não-inferioridade e RR 0.66; $p < 0.001$ para não inferioridade, respectivamente).^[59] Verificou-se, ainda, que o dabigatrano na dose de 150mg bid foi superior à varfarina no que diz respeito ao *outcome* primário (RR 0.66; $p < 0.001$ para superioridade), o que não se verificou para a dose de 110mg bid.^[59]

A taxa de ocorrência de EAM foi superior em ambas as doses de dabigatrano comparativamente com a varfarina. Uma explicação para este resultado pode estar relacionada com o facto de a varfarina conferir uma

protecção mais eficaz contra eventos isquémicos coronários, possivelmente pelo facto de ter uma acção não-específica de um único factor de coagulação, actuando em vários locais da cascata de coagulação.^[59]

O *end-point* de segurança primário do ensaio clínico foi a ocorrência de hemorragia *major*; esta ocorreu em 322 pacientes do grupo do dabigatrano 110mg (2.71% por ano), em 375 pacientes do dabigatrano 150 mg (3.11% por ano) e 397 pacientes no grupo da varfarina (3.66% por ano); RR 0.80; p= 0.003 e RR 0.93; p= 0.31, respectivamente.^[59] Verificou-se, assim, que a taxa de ocorrência desta complicação com ambas as doses de dabigatrano foi inferior à taxa da varfarina, sem uma redução na eficácia do efeito protector contra ocorrência de AVC isquémico. No entanto, é importante salientar que a taxa de hemorragia *major* associada à varfarina foi superior neste estudo, comparativamente a outros ensaios prévios; em parte, este facto pode ser explicado pela definição de hemorragia *major* mais abrangente neste estudo.^[60-62] Uma subanálise recente do RE-LY, ajustada para a idade, revelou que nos pacientes com menos de 75 anos, ambas as doses de dabigatrano se associaram a uma menor taxa de hemorragia *major*, ao passo que em pacientes com mais de 75 anos, a ocorrência de hemorragia intracraniana foi menor mas, no entanto, a ocorrência de hemorragia extracraniana foi semelhante (110 mg de dabigatrano) ou superior (150mg) à da varfarina.^[1, 63]

Verificou-se um aumento da taxa de hemorragia gastrointestinal (GI) *major* com a dose mais elevada de dabigatrano, independentemente das taxas de hemorragia serem mais baixas nos restantes locais. Para aumentar a absorção do dabigatrano é necessário um pH ácido. Neste sentido, as cápsulas de dabigatrano contêm um núcleo de ácido tartárico. Esta acidez pode, em parte, explicar o aumento da incidência de sintomas dispépticos com ambas as doses de dabigatrano, bem como o aumento da incidência de hemorragia GI *major* com a dose de 150mg.^[59] Neste contexto, é também importante referir que apenas 15% dos participantes do estudo receberam tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBP).^[64]

O efeito benéfico do dabigatrano pode ser parcialmente explicado pelo seu regime de administração bi-diário. Uma vez que este fármaco tem um tempo de semi-vida de aproximadamente 12-17h, as dosagens bi-diárias

diminuem a variabilidade do seu efeito anticoagulante, especialmente quando comparado ao efeito da varfarina, cujo controlo acarreta sérias dificuldades.^[59]

Um factor a ter necessariamente em consideração é o facto de o risco tromboembólico da *cohort* de pacientes do RE-LY ser relativamente baixo (média do score CHADS₂ de 2.1), que pode não corresponder à realidade da população com necessidade de terapia anticoagulante.^[64]

Uma análise secundária do RE-LY mostrou que, para todos os eventos vasculares, eventos não-hemorrágicos e mortalidade, as vantagens do dabigatran foram superiores em locais com mau controlo do RNI, comparativamente com aqueles com um bom controlo, mostrando, desta forma, que os benefícios deste novo anticoagulante são independentes do nível de controlo de RNI que as diferentes instituições conseguem alcançar e que os resultados desta nova classe de fármacos podem ser afectados pelos padrões de cuidados locais.^[8, 65]

O dabigatran também foi indirectamente comparado com os antiagregantes plaquetários. A dosagem mais elevada do fármaco (150mg bid) mostrou uma redução da ocorrência de AVC de quase dois terços quando comparada quer com a antiagregação com ácido acetilsalicílico isoladamente, quer com a terapêutica antiagregante dupla, sem aumentar o risco de hemorragia intra ou extracraniana.^[66]

Uma análise custo-efectividade do dabigatran comparado com a varfarina realizada por Shah e Gage^[67] concluiu que o dabigatran foi custo-efectivo para os pacientes de alto risco para AVC isquémico (score CHADS₂ ≥ 3). Para os pacientes com risco moderado (CHADS₂ ≥ 2), a varfarina foi mais custo-efectiva, desde que o tempo dos pacientes com RNI no intervalo terapêutico fosse ≥ 57.1%.^[67] Para os pacientes com score CHADS₂ de 1, o dabigatran não foi custo-efectivo. Estes estudos foram realizados nos Estados Unidos da América, pelo que os resultados podem não ser aplicáveis a outros países.^[67]

O “*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*” – ARISTOTLE (Granger C. et al; 2011)^[68] foi um ensaio clínico fase III, duplamente cego, realizado com o objectivo de determinar se o

apixabano é não-inferior à varfarina na prevenção de AVC ou embolismo sistémico em pacientes com FA não-valvular e, pelo menos, mais um factor de risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos. Foram randomizados 18201 pacientes em dois grupos principais: 5mg de apixabano bid (ou 2.5 mg em pacientes com ≥ 2 dos seguintes critérios: idade ≥ 80 anos; peso corporal ≤ 60 kg; nível de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL) ou varfarina com dose ajustada para atingir um RNI-alvo de 2.0-3.0.^[68] A idade média dos participantes no estudo foi de 70 anos e a média do score CHADS₂ dos participantes envolvidos foi de 2.1. Os pacientes randomizados no grupo da varfarina atingiram um RNI dentro no intervalo terapêutico em 66% do tempo do estudo.^[68]

O *outcome* primário (AVC ou embolismo sistémico) ocorreu em 212 pacientes no grupo do apixabano (1.27% por ano) e em 265 pacientes a receber varfarina (1.6% por ano). O apixabano não só provou ser não-inferior à varfarina (Hazard ratio (HR) 0.79; $p < 0.001$ para não-inferioridade), mas também superior a este anticoagulante ($p = 0.01$ para superioridade). Verificou-se, ainda, que a taxa de AVC hemorrágico foi 49% mais baixa no grupo do apixabano e que a taxa de AVC isquémico ou incerto também foi cerca de 8% inferior no grupo deste inibidor do factor Xa.^[68]

No que diz respeito ao *end-point* de segurança primário (hemorragia *major*), esta ocorreu em 327 dos pacientes randomizados no grupo do apixabano (2.13% por ano) e em 462 pacientes do grupo da varfarina - 3.09% por ano (HR 0.69; $p < 0.001$). Relativamente à ocorrência de hemorragia intracraniana, hemorragia noutros locais, hemorragia não-*major* clinicamente relevante ou hemorragia de qualquer outra natureza, todas elas foram mais comuns no grupo da varfarina.^[68] Importa referir que, em relação à ocorrência de hemorragia *major*, se verificou uma interacção significativa deste *outcome* com o factor DM e função renal; verificou-se, assim, uma maior redução da ocorrência de hemorragia em pacientes sem DM ($p = 0.003$ para interacção) e em pacientes com diminuição severa a moderada da função renal ($p = 0.003$ para interacção).^[68]

A taxa de mortalidade relativa a qualquer causa foi inferior no grupo do apixabano em relação ao grupo da varfarina (3.52% por ano vs 3.94% por ano; HR 0.89; $p = 0.047$).^[68]

O uso do apixabano, quando comparado com a varfarina, mostrou reduzir significativamente o risco de AVC ou embolismo sistémico em cerca de 21%, de hemorragia *major* em 31% e de morte em 11%. Por cada 1000 pacientes tratados durante 1.8 anos, o apixabano, comparativamente à varfarina, previne a ocorrência de AVC em 6 pacientes, hemorragia *major* em 15 pacientes e a morte em 8 pacientes. O efeito predominante na prevenção de AVC ocorre, sobretudo, à custa da prevenção do AVC hemorrágico; as taxas de AVC isquémico ou de origem indeterminada não foram significativamente diferentes nos dois grupos terapêuticos.^[68]

Um factor que pode condicionar os resultados apresentados pelo estudo, é o facto de os pacientes se encontrarem no intervalo de RNI terapêutico apenas durante 66% do tempo do estudo; esta percentagem é particularmente baixa, tendo em conta que é possível alcançar um RNI terapêutico em 76% do tempo nos pacientes tratados com varfarina na Europa. Este dado faz com que, deste ponto de vista, o estudo ARISTOTLE tenha comparado o tratamento com apixabano com pacientes tratados com varfarina mal controlados. Numa publicação recente de um registo europeu (Wieloch M, Sjalander A, et al. 2011)^[69] a taxa de hemorragia *major* foi 2.6% e a de eventos tromboembólicos de 1.4% por ano nos pacientes a receber tratamento com varfarina, inferiores às taxas de 3.1% e 1.6%, respectivamente, registadas no estudo ARISTOTLE para os pacientes a receber varfarina e semelhantes às taxas de 2.1% e 1.3% dos pacientes que receberam apixabano.^[69] É, desta forma, imperativo que os autores forneçam o tempo médio do intervalo de RNI terapêutico alcançado pelos pacientes que tiveram complicações, bem como daqueles que não tiveram. Uma análise de um subgrupo incluindo apenas pacientes com RNI no intervalo terapêutico durante 76% do tempo do estudo também se revelaria de interesse.

O apixabano também foi comparado directamente com os anti-agregantes plaquetários no ensaio AVERROES. De uma forma duplamente-cega, 5599 pacientes com FA e risco aumentado de AVC incompatíveis ou relutantes em realizar tratamento com AVK, foram randomizados para receber 5mg bid de apixabano (ou dose reduzida (2.5mg) em casos seleccionados) ou aspirina 81-324mg diariamente. O ensaio foi interrompido prematuramente,

aproximadamente 1 ano após o seu início, devido aos claros benefícios do apixabano. O apixabano mostrou-se superior à aspirina em relação ao *outcome* primário de AVC ou embolismo sistêmico (1.6% vs 3.7% por ano, $p < 0.001$) e também se associou a uma redução da taxa de mortalidade (3.55 vs 4.4% por ano, $p = 0.007$), sem se associar a um risco aumentado de hemorragia *major* (1.4% vs 1.2% por ano, $p = 0.57$).^[1, 70]

O “*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*” – ROCKET AF (Pate M.. et al; 2011)^[71] consistiu num ensaio clínico randomizado fase III designado para comparar a eficácia do inibidor do factor Xa – rivaroxabano - com a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA não-valvular e com risco moderado a elevado de ocorrência de AVC.^[71] Os 14264 participantes do estudo foram randomizados em dois grupos distintos: num dos grupos os pacientes recebiam uma dose diária de 20mg de rivaroxabano (15 mg em pacientes com *clearance* de creatinina entre 30-49 mL/min) e os restantes pacientes recebiam uma dose ajustada de varfarina para atingir um RNI-alvo de 2.5 (intervalo de 2.0-3.0).^[71]

A idade média dos participantes no estudo foi de 73 anos e a média do score CHADS₂ de 3.5. Dos pacientes alocados no grupo da varfarina, verificou-se que estes alcançaram um RNI dentro do intervalo terapêutico em 55% do tempo do estudo.^[71]

A análise primária foi previamente especificada para ser realizada na população “*per-protocolo*”, que incluiu todos os pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de um dos fármacos envolvidos no estudo, que não tiveram nenhuma violação *major* do protocolo e que foram seguidos para a ocorrência de eventos enquanto recebiam o respectivo fármaco, ou até dois dias após a sua descontinuação. Se a não-inferioridade fosse comprovada neste grupo de pacientes, seria conduzido um teste para provar a superioridade, na “*população de segurança*”, que incluiu pacientes que receberam, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo e que foram seguidos para a ocorrência de eventos, independentemente da adesão ao protocolo, durante o período em que recebiam o fármaco em questão. Testes para inferioridade e superioridade

também foram conduzidos na população “*intention-to-treat*” (ITT), que inclui todos os pacientes que foram randomizados e seguidos para a ocorrência de eventos durante o tratamento ou antes de descontinuação prematura.^[71]

Na população *per-protocolo*, verificou-se a ocorrência de AVC ou embolismo sistêmico em 188 pacientes do grupo do rivaroxabano (1.7% por ano) e em 241 pacientes do grupo da varfarina (2.2% por ano) (HR 0.79; $p < 0.001$ para não inferioridade). Na *população de segurança*, o *outcome* primário ocorreu em 189 pacientes do grupo do rivaroxabano (1.7% por ano) e em 243 pacientes do grupo da varfarina (2.2% por ano) (HR 0.70; $p = 0.01$ para superioridade). Nos pacientes da população ITT, os eventos primários ocorreram em 269 pacientes do grupo do rivaroxabano (2.1% por ano) e em 306 pacientes tratados com varfarina (2.4% por ano) (HR 0.88; $p < 0.001$ para não inferioridade e $p = 0.12$ para superioridade).^[71]

No que diz respeito ao *outcome* de segurança, constatou-se que a ocorrência de hemorragia *major* ou de hemorragia *não-major* clinicamente relevante se desenvolveu em 14.9% por ano nos pacientes tratados com rivaroxabano e em 14.5% dos pacientes do grupo da varfarina. Esta diminuição da ocorrência de hemorragia fatal ou em locais anatómicos críticos no grupo do rivaroxabano deveu-se, principalmente, à diminuição das taxas de ocorrência de AVC hemorrágico, bem como de outras hemorragias intracranianas. A razão para esta potencial redução da ocorrência de hemorragia intracraniana com o uso do rivaroxabano, bem como dos restantes novos anticoagulantes orais, não está bem esclarecida, mas parece prender-se com o facto de estes agentes exerceram o seu efeito num único alvo do sistema hemostático, contrariamente aos múltiplos alvos da varfarina.^[72] No entanto, verificou-se que as taxas de hemorragias *major* com origem no tracto GI foram mais frequentes neste grupo de pacientes.^[71]

A não inferioridade do rivaroxabano em relação à varfarina foi provada tanto na análise primária realizada na população *per-protocolo* como na população “*intention-to-treat*”, ao passo que a superioridade do mesmo apenas se verificou na *população de segurança*.^[71]

No estudo em questão, a média do score CHADS₂ foi superior à média do RE-LY e ARISTOTLE, o que se traduziu numa maior taxa de mortalidade

decorrente de todas as causas no grupo da varfarina, bem como numa maior incidência de ocorrência de eventos primários.^[8]

Tal como nos estudos anteriores, uma questão que se coloca na análise do ROCKET AF é o facto de os pacientes do grupo da varfarina apenas se encontrarem dentro no RNI terapêutico durante cerca de 55% do tempo do estudo, uma percentagem consideravelmente inferior aos estudos mais recentes. Uma subanálise do ROCKET AF realizada pela *Food and Drug Administration* (FDA) concluiu que o risco relativo de AVC ou embolismo sistémico nos pacientes tratados com rivaroxabano é consideravelmente superior (aproximadamente uma unidade) se o tempo médio no RNI terapêutico for de cerca de 67%, enquanto se o limiar for perto dos 55%, o risco relativo é semelhante ao observado no estudo em questão.^[73]

Outro dado importante a ter em consideração é o facto de o *follow-up* realizado ter terminado após o segundo dia de descontinuação dos fármacos; é bastante provável que alguns eventos relacionados com uma coagulação inadequada durante a transição para um tratamento alternativo não sejam detectados, tendo em conta a duração do *follow-up*. Um estudo recente verificou que a taxa de ocorrência de AVC ou embolismo sistémico é muito maior nos pacientes tratados com rivaroxabano, comparativamente com a varfarina, quando avaliados entre o 2º e 7º dia de descontinuação do fármaco, muito provavelmente devido ao $T_{1/2}$ dos fármacos em questão.^[73]

Uma subanálise do ROCKET AF em pacientes com diminuição moderada da função renal (*Fox K, Piccini J, et al. 2011*)^[74] mostrou que estes pacientes têm um risco aumentado de ocorrência de AVC e de hemorragia em relação aos pacientes com FA com função renal normal. No entanto, verificou-se que não existe heterogenicidade no efeito terapêutico nestes dois grupos de pacientes e que os resultados apresentados pelo ROCKET AF relativos aos pacientes com ajuste de dose do rivaroxabano são consistentes com os resultados observados no presente estudo.^[74]

Um problema transversal a todos os novos anticoagulantes orais é o facto de não existir um agente disponível para reverter os seus efeitos, tanto ao nível dos inibidores directos da trombina como dos inibidores do factor Xa, o

que causa uma limitação importante ao uso destes agentes, especialmente em casos de trauma ou hemorragia aguda. Embora o uso de factor VIII activado (VIIIa) seja advogado, existe pouca evidência clínica que suporte esta sugestão e o seu uso pode estar associado a um aumento da trombose arterial.^[75] Uma alternativa para os inibidores do factor Xa seria o uso de plasma fresco congelado, no entanto este tem pouca probabilidade de reverter o efeito destes fármacos. Recentemente, Eerenberg et al^[76] avaliaram o potencial efeito de concentrados de complexo de protrombina em reverter o efeito do rivaroxabano e do dabigatrano em pacientes saudáveis. Verificou-se que estes concentrados reverterem completa e imediatamente o efeito do rivaroxabano, mas não o do dabigatrano.^[8, 76] São necessárias mais informações sobre estratégias peri-operatórias, bem como da segurança e eficácia destes novos fármacos em octagenários.

Tendo em conta os diferentes mecanismos de acção, farmacodinâmica e farmacocinética dos diferentes anticoagulantes, seria interessante um estudo comparativo entre estes três fármacos, para auxiliar na decisão de escolha terapêutica.

A informação sobre o uso de um novo inibidor directo do factor Xa – endoxabano - nos pacientes com FA estará brevemente disponível, aquando da conclusão do *“Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48”* – ENGAGE AF-TIMI 48.^[36]

Importa também referir os custos associados à utilização destes novos anticoagulantes orais comparativamente ao uso de varfarina. Torna-se essencial uma análise custo-eficácia entre estes fármacos.

Na FA não-valvular, os novos anticoagulantes orais têm previsivelmente três indicações prioritárias: 1) como alternativa terapêutica, nos doentes que recusam ou apresentam contraindicações para antivitamínico-K; 2) para uma prevenção tromboembólica mais efectiva, nos doentes com mau controlo do RNI; 3) para reduzir custos e evitar iatrogenia, nos novos casos de FA elegíveis para anticoagulação oral mas ainda não medicados, sobretudo no contexto de centros sem bom desempenho no controlo do RNI.^[4] Estes novos fármacos

não estarão indicados em doentes com má adesão à terapêutica, a qual tem constituído um critério de exclusão nos ensaios clínicos.

Falta ainda experiência clínica quanto ao uso dos novos anticoagulantes em doentes com enfartes cerebrais prévios, síndromes coronários agudos (nomeadamente quanto à segurança da associação destes novos fármacos à terapêutica anti-agregante dupla que a maioria destes pacientes tem indicação para fazer), trombooses associadas com a gravidez e em doentes que necessitam de cardioversão/ablação.^[77, 78] Alguns autores advogam, ainda, que estes fármacos vão mais facilmente substituir os anticoagulantes injectáveis, nomeadamente as heparinas de baixo-peso molecular (HBPM), do que propriamente os anticoagulantes orais clássicos.^[79]

O papel do apêndice auricular esquerdo na génese das complicações tromboembólicas da FA conduziu ao desenvolvimento de tratamentos percutâneos ou cirúrgicos para exclusão desta parte da aurícula esquerda.^[80] Estas intervenções poderão constituir uma alternativa para os doentes que toleram apenas um curto período de anticoagulação oral; são exemplos os pacientes com angiopatia amilóide cerebral ou doentes com risco muito elevado de hemorragia digestiva.^[81]

Conclusão

A FA é a arritmia crónica mais prevalente na população. Esta arritmia pode provocar alterações hemodinâmicas importantes, mas o seu prognóstico é marcado, sobretudo, pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada, com consequências significativas em termos de morbilidade e mortalidade. O AVC é a principal causa de mortalidade e incapacidade por doenças cardiovasculares em Portugal justificando, por isso, todas as medidas tendentes à sua prevenção, nas quais se inclui a prevenção do tromboembolismo na FA. A terapêutica oral anticoagulante está em mudança, embora a varfarina constitua ainda o padrão anticoagulante oral em muitos contextos clínicos. No entanto, face às limitações dos antivitamínicos K, resultantes do seu lento início de acção e, sobretudo, das múltiplas interações com fármacos e alimentos e do risco de potenciais complicações hemorrágicas, a investigação farmacológica centra-se actualmente no desenvolvimento de novas moléculas inibidoras do sistema de coagulação (trombina e factor Xa). Estas novas moléculas apresentam um padrão farmacodinâmico e farmacocinético previsível, e têm a vantagem de poderem ser administradas por via oral. Três destes compostos, dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, já têm indicações terapêuticas definidas no contexto da FA não-valvular, assentes em largos estudos de fase III de intervenção. Todos eles mostraram ser, pelo menos, não inferiores à varfarina, mas muito mais seguros, pelo menos no que diz respeito ao risco de hemorragia intra-craniana. Um factor que até ao momento está a limitar o uso dos novos anticoagulantes orais é o preço elevado para doentes que iniciam agora anticoagulação; este factor torna-se ainda mais significativo para os doentes em tratamento com os anticoagulantes orais clássicos, pelo seu reduzido preço, sempre que é necessário fazer a substituição destes para os novos fármacos. Os novos anticoagulantes orais apresentam também outras limitações, nomeadamente a impossibilidade de monitorização, o que dificulta a avaliação objectiva do cumprimento terapêutico, a inexistência de antídoto comprovado para o caso de hemorragia grave e a incerteza quanto às doses apropriadas de dabigatrano nos doentes com IR, idosos ou sob terapêutica concomitante com amiodarona. A eficácia e

segurança a longo-prazo destes novos fármacos também ainda não são conhecidas, pelo que são necessários estudos adicionais.

Não há também, por enquanto, evidência que suporte o uso dos novos anticoagulantes na FA associada a doença valvular cardíaca reumática ou prótese valvular cardíaca, trombofilia ou trombo intra-cardíaco. Nestas situações, os antivitamínicos K continuam a ser a terapêutica padrão.^[4] Tendo em conta a prevalência e relevância clínica destas entidades, particularmente da patologia valvular, é de extrema importância a investigação da aplicabilidade dos novos anticoagulantes orais nestas situações.

Apesar de ser evidente que os paradigmas da anticoagulação oral estão a mudar, o desenvolvimento da investigação nesta área é essencial, para que novas indicações e novos conceitos terapêuticos sejam introduzidos, e possam vir a contribuir para melhorar a segurança e o prognóstico dos doentes.

Bibliografia

1. Nicoletta Riva, G.Y.H.L., *A new era for anticoagulation in atrial fibrillation*. University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, 2012.
2. Heeringa J, v.d.K.D., Hofman A, et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J, 2006. 27: p. 949-953.
3. Fauci A, B.E., Kasper D et al *Harrison's principles of internal medicine.*, ed. N.Y.M.-H. Medical.2008.
4. Aguiar, C., *Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular*. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2012. 31 (Supl. I): p. 17-26.
5. Bonhorst, D.M., M; Adragão, P; et al., *Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 an over: the FAMA study*. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2010. 29: p. 331-350.
6. Lloyd-Jones, D.W., TJ; Leip, EP; et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2004. 110: p. 1042-1046.
7. Ringborg, A.N., R; Lindgren, P; et al., *Costs of atrial fibrillation in ive European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation*. Europace, 2008. 10: p. 403-411.
8. Michał Tendera, M.S., Zofia Parma, *ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET.What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation?* Cardiology Journal, 2012. 19: p. 4-10.
9. Lloyd-Jones D, A.R., Brown TM et al., *Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the American Heart Association*. . Circulation, 2010. 121: p. e46-e215.
10. Wolf PA, A.R., Kannel WB. , *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study*. . Stroke, 1991. 22: p. 983-988.
11. Marini C, D.S.F., Sacco S et al, *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study*. Stroke, 2005. 36: p. 1115-1119.
12. Hylek EM, G.A., Chang Y, et al., *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. . The new england journal of medicine, 2003. 349: p. 1019-1026.
13. Matthew B. Sellers; L. Kristin Newby; Durham, N., *Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients*. American Heart Journal, 2011. 161: p. 241-246.
14. Lin HJ, W.P., Kelly-Hayes M, et al. , *Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study*. Stroke, 1996. 27: p. 1760-1764.
15. Turpie, A.G.G., *New oral anticoagulants in atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2007. 29: p. 155-165.
16. Passman, V.P.R.M.K.R.S., *New Frontiers for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*. Cerebrovasc Disease, 2012. 33: p. 199-208.
17. Sacco RL, A.R., Albers G, et al., *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke, 2006. 37: p. 577-617.
18. Lane DA, L.G., *Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients*. Thromb Haemost., 2009. 101: p. 802-805.
19. Roldan V, M.F., Muina B, et al., *Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major*

- bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients.* J Am Coll Cardiol, 2011. 57: p. 2496–2504.
20. Echocardiography; T.S.P.i.A.F.I.C.o., *Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med., 1998. 9: p. 39–48.
 21. Hart RG, P.L., Aguilar MI, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med., 2007. 146: p. 857–867.
 22. Investigators., A.F., *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials.* Arch Intern Med, 1994. 154: p. 1449–1457.
 23. Camm AJ, K.P., Lip GY et al. , *Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2010. 31: p. 2369–2429.
 24. Hylek EM, S.S., Sheehan MA et al. , *An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation.* The new england journal of medicine, 1996. 335: p. 540–546.
 25. Matchar DB, S.G., Cohen SJ et al. , *Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: Results of the managing anticoagulation services trial.* Am J Med, 2002. 113: p. 42–51.
 26. Mant J, H.F., Fletcher K et al. , *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial.* Lancet, 2007. 370: p. 493–503.
 27. Ahrens I, L.G., Peter K., *New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease.* Thromb Haemost., 2010. 104: p. 49–60.
 28. Diener, M.V.H.G.Y.H.L.H.-C., *Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice.* Schattauer, 2012. 107.5: p. 1–10.
 29. van Ryn J, S.J., Kink-Eiband M, et al., *The successful reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat tail bleeding model do not correlate with ex vivo markers of anticoagulation (Abstract 2316).* Blood, 2011. 118.
 30. Stephan H. Schirmer, M.B., Hans-Ruprecht Neuberger, Stefan H. Hohnloser,† Isabelle C. van Gelder, Gregory Y. H. Lip, Michael Böhm,, *Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation - Current Clinical Evidence and Future Developments.* Journal of the American College of Cardiology, 2010. 56: p. 2067–2077.
 31. Misselwitz, V.L.E.P.S.H.G.v.D.E.D.-W.A.B.C.G.F., *Direct inhibitors of coagulation proteins – the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy?* Schattauer GmbH, 2009: p. 892–900.
 32. Nisio M, M.S., Büller H, *Direct thrombin inhibitors.* N Engl J, 2005. 353: p. 1028–1040.
 33. S, H., *New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results.* J Thromb Thrombolysis, 2008. 25: p. 52–60.
 34. K, B., *New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better?* J Thromb Thrombolysis, 2006. 21: p. 67–72.
 35. Baetz B, S.S., *Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases.* Pharmacotherapy, 2008. 28: p. 1354–1373.
 36. Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., *A New Era for Anticoagulation in Atrial Fibrillation.* The new england journal of medicine, 2011. 365.
 37. Stangier J, R.K., Stahle H, Gansser D, Roth W., *The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct*

- thrombin inhibitor, in healthy male subjects.* Br J Clin Pharmacol., 2007. 64(3): p. 292-303.
38. Hankey GJ, E.J., *Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor.* Circulation, 2011. 123: p. 1436-1450.
 39. Stangier J, C.A., *Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor.* Clin Appl Thromb Hemost, 2009. 15 Suppl 1: p. 9S-16S.
 40. Weitz J, H.J., Samama M, *New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition).* Chest, 2008. 133: p. 234S-256S.
 41. Ramacciotti, D.J.R.D.Y.E., *Apixaban: an Oral Direct Factor-Xa Inhibitor.* Adv Ther, 2012. 10.
 42. Wong PC, C.E., Xin B, et al., *Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies.* Thromb Haemost., 2008. 6: p. 820-829.
 43. Wong PC, J.X., *Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue factor induced human platelet aggregation in vitro: comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin.* Thromb Haemost., 2010. 104: p. 302-310.
 44. Kubitz D, B.M., Zuehlendorf M, Mueck W., *Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects.* J Clin Pharmacol, 2006. 46: p. 549-558.
 45. Perzborn E, R.S., Straub A, et al., *Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor.* Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2010. 30: p. 376-381.
 46. E, P., *Factor Xa inhibitors new anticoagulants for secondary haemostasis.* Hämostaseologie, 2009. 10: p. 260-267.
 47. Kubitz D, B.M., Mueck W, Zuehlendorf M, *Rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen.* Br J Clin Pharmacol., 2007. 63: p. 469-476.
 48. Kubitz D, B.M., Mueck W, Zuehlendorf M, *Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin.* J Clin Pharmacol, 2006. 46: p. 981-990.
 49. Kubitz D, B.M., Mueck W, Zuehlendorf M, *Coadministration of rivaroxaban – a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor – and clopidogrel in healthy subjects.* Eur Heart J, 2007. 28 Suppl 1: Abstract 189.
 50. Kubitz D, B.M., Zuehlendorf M, Mueck W., *No interaction between the novel, oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 and digoxin.* J Clin Pharmacol, 2006. 46: Abstract 11.
 51. Raghavan N, F.C., Yu Z, et al., *Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans.* Drug Metab Dispos., 2009. 37: p. 74-81.
 52. Song Y, C.Y., Li T, et al., *Apixaban pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy Chinese subjects [abstract].* J Clin Pharmacol, 2010. 50: p. 1062.
 53. Frost C, Y.Z., Moore K, et al., *Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects.* J Thromb Haemost, 2007. 5 (suppl. 2): p. P-M-664.
 54. Frost C, Y.Z., Nepal S, et al., *Apixaban, a direct factor Xa inhibitor: single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of an intravenous formulation [abstract].* J Clin Pharmacol, 2008. 48: p. 1132.
 55. Perzborn E, T.A., Harwardt M, Lange U., *Different characteristics of direct factor Xa inhibitors: in vitro comparative studies of rivaroxaban and apixaban.* Blood, 2011. 114: p. 4170.

56. He K, L.J., Zhang D, et al., *Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet., 2011. 36: p. 129-139.
57. Prom R, S.S., *The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease*. Ann Pharmacother., 2011. 45: p. 1262-1283.
58. Becker RC, Y.H., Barrett Y, et al., *Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban – an oral, direct and selective factor Xa inhibitor*. J Thromb Thrombolysis, 2011. 32: p. 183-187.
59. Stuart J. Connolly, M.D.E., Salim Yusuf, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Amit Parekh, Janice Pogue, Paul A. Reilly, Ellison Themeles, Jeanne Varrone, Susan Wang, Marco Alings, Denis Xavier, Jun Zhu, Rafael Diaz, Basil S. Lewis, Harald Darius, Hans-Christoph Diener, Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, and the RE-LY Steering Committee and Investigators, *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. The new england journal of medicine, 2009. 361: p. 1139-1151.
60. Hart RG, B.O., McBride R, Pearce LA, *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation; a meta-analyses*. Ann Intern Med., 1999. 131: p. 492-501.
61. Investigators, T.A., *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J, 2009. 360: p. 2066-2078.
62. Investigators, A.W.G.o.t.A., *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE): a randomised controlled trial*. Lancet, 2006. 367: p. 1903-1912.
63. Eikelboom JW, W.L., Connolly SJ, et al., *Risk of bleeding with two doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial*. Circulation, 2011. 123: p. 2363-2372.
64. Thomas Ho"chtel, K.H., *New anticoagulants for the prevention of stroke in atrial fibrillation*. Fundamental and Clinical Pharmacology, 2011. 26: p. 47-53.
65. Lars Wallentin, S.Y., Michael D Ezekowitz, Marco Alings, Marcus Flather, Maria Grazia Franzosi, Prem Pais, Antonio Dans, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Janice Pogue, Paul A Reilly, Sean Yang, Stuart J Connolly, on behalf of the RE-LY investigators, *Effi cacy and safety of dabigatran compared with warfarin at diff erent levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fi brillation: an analysis of the RE-LY trial*. Lancet, 2010. 376: p. 975-983.
66. Roskell NS, L.G., Noack H, et al., *Treatment for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate*. Thromb Haemost., 2010. 104: p. 1106-1115.
67. Saha SV, G.B., *Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation*. Circulation, 2011. 123: p. 2562-2570.
68. Christopher B. Granger, J.H.A., M.H.S., John J.V. McMurray, Renato D. Lopes, Elaine M. Hylek, Michael Hanna, Hussein R. Al-Khalidi, Jack Ansell, Dan Atar, Alvaro Avezum, M. Cecilia Bahit, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Justin A. Ezekowitz, Greg Flaker, David Garcia, Margarida Geraldes, Bernard J. Gersh, Sergey Golitsyn, Shinya Goto, Antonio G. Hermosillo, Stefan H. Hohnloser, John Horowitz, Puneet Mohan, Petr Jansky, Basil S. Lewis, Jose Luis Lopez-Sendon, Prem Pais, Alexander Parkhomenko, Freek W.A. Verheugt, Jun Zhu and Lars Wallentin, *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. The new england journal of medicine, 2011. 365.
69. Wieloch M, S.A., Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ, *Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculaA*. Eur Heart J, 2011. 32: p. 2282-2289.

70. Stuart J. Connolly, J.E., Campbell Joyner, Hans-Christoph Diener, , Robert Hart, Sergey Golitsyn, Greg Flaker, Alvaro Avezum, Stefan H. Hohnloser, Rafael Diaz, Mario Talajic, Jun Zhu, Prem Pais, Andrzej Budaj, Alexander Parkhomenko, Petr Jansky, Patrick Commerford, Ru San Tan, Kui-Hian Sim, Basil S. Lewis, Walter Van Mieghem, Gregory Y.H. Lip, Jae Hyung Kim, Fernando Lanas-Zanetti, Antonio Gonzalez-Hermosillo, Antonio L. Dans, Muhammad Munawar, Martin O'Donnell, John Lawrence, Gayle Lewis, Rizwan Afzal, and Salim Yusuf, *Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation*. The new england journal of medicine, 2011. 364: p. 806-817.
71. Manesh R. Patel, K.W.M., Jyotsna Garg, Guohua Pan, Daniel E. Singer, Werner Hacke, Günter Breithardt, Jonathan L. Halperin, Graeme J. Hankey, Jonathan P. Piccini, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Scott D. Berkowitz, Keith A.A. Fox, Robert M. Califf and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators, *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*. The new england journal of medicine, 2011. 365;10: p. 883-891.
72. Gregory J. del Zoppo, M.D., and Misha Eliasziw, Ph.D., *New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation*. The new england journal of medicine, 2011. 365.
73. Thomas R. Fleming, P.D., and Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., *Evaluating Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation —Regulatory Considerations*. The New England Journal of Medicine, 2011. 10.
74. Keith A.A. Fox, J.P.P., Daniel Wojdyla, Richard C. Becker, Jonathan L. Halperin, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Graeme J. Hankey, Kenneth W. Mahaffey, Manesh R. Patel, Daniel E. Singer, and Robert M. Califf, *Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment*. European Heart Journal, 2011. 32: p. 2387–2394.
75. Alexander Niessner, M.D., *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*. The new england journal of medicine, 2011. 365;24.
76. Eerenberg ES, K.P., Sijpkens MK et al., *Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects*. Circulation, 2011. 124: p. 1573-1579.
77. Cruz, E.C., M., *Clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras*. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2012. 31 (Supl. I): p. 51-57.
78. Gulseth, M.W., AK; Fanikos, J; et al., *Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness*. Pharmacotherapy, 2011. 31: p. 1232-1249.
79. Bussey, H., *The future landscape of anticoagulation management*. Pharmacotherapy, 2011. 31: p. 1151-1155.
80. Prasad, V.K., RM; Passman, RS., *New frontiers for stroke prevention in atrial fibrillation*. Cerebrovasc Disease, 2012. 33: p. 199-208.
81. Ip, J.W., AL; Lip GY; et al., *Multicenter randomized study of anticoagulant guided by remote rhythm monitoring in pacientes with implantable cardioverter-defibrillator and CTR-D devices: rationale, design and clinical characteristics of the initially enrolled cohort. The IMPACT study*. Am Heart J, 2009. 158: p. 364-370.